

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 30 02 989 A 1

⑤ Int. Cl. 3:
C 07 D 277/12
A 61 K 31/425

⑳ Aktenzeichen: P 30 02 989.1
㉔ Anmeldetag: 29. 1. 80
㉕ Offenlegungstag: 30. 7. 81

Handwritten: Schutzbesitz

㉑ Anmelder:
Hoechst AG, 6000 Frankfurt, DE

㉒ Erfinder:
Draeger, Dipl.-Chem. Dr., Eberhard, 6230 Frankfurt, DE;
Lübbes, Dipl.-Chem. Dr., Henning, 6231 Schwalbach, DE

⑤ Hydroxyphenyl-thiazol, -thiazolin und -thiazolidin-carbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels

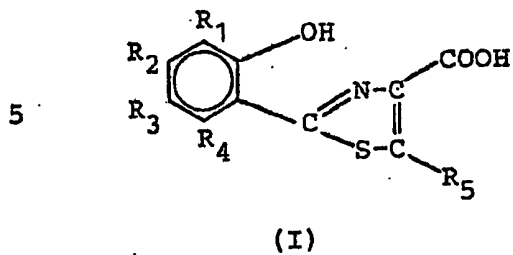
DE 30 02 989 A 1

DE 30 02 989 A 1

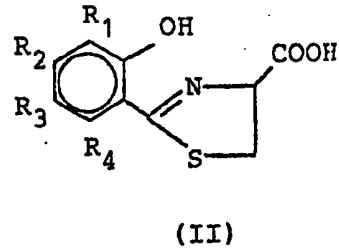
AP

Patentansprüche

① Carbonsäure der Formel



oder



- 10 in der
 R_1 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl,
 Chlor oder Brom sind und R_1 oder R_3 außerdem Nitro,
 Amino oder Sulfonylamido sein kann,
 R_2 Wasserstoff, Hydroxyl oder Methyl,
 15 R_4 Wasserstoff oder Methyl und
 R_5 Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder COOH ist
 und deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen.
- 20 2. Carbonsäure der Formel I nach Anspruch 1 in der R_1 , R_2
 und R_4 Wasserstoff und R_3 Wasserstoff oder Methyl ist.
3. Carbonsäure der Formel I nach Anspruch 1 in der R_3 oder
 R_1 und R_3 Chlor ist und die übrigen R Wasserstoff sind.
- 25 4. Carbonsäure der Formel I nach Anspruch 1 in der R_1 , R_3
 und R_4 Wasserstoff und R_2 Hydroxyl ist.
5. Carbonsäure der Formel I nach Anspruch 1 in der R_1 und
 R_2 Wasserstoff, R_3 Methyl und R_4 Phenyl oder COOH ist.
- 30 6. Carbonsäure der Formel II gemäß Anspruch 1 in der
 R_1 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl
 oder Chlor sind,
 R_2 Wasserstoff, Methyl oder Hydroxyl und
 35 R_4 Wasserstoff oder Methyl ist
 und deren Salze mit physiologischen Basen.

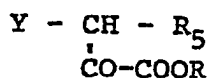
29.01.80

3002989

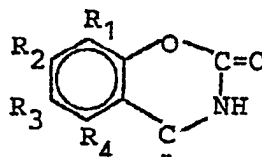
HOE 80/F 014

-13- 2.

7. Carbonsäure der Formel II nach Anspruch 1 in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 Wasserstoff oder R_1 , R_2 , R_4 Wasserstoff und R_3 Methyl oder R_1 , R_4 Wasserstoff und R_2 , R_3 Methyl sind.
- 5 8. Carbonsäure der Formel II nach Anspruch 1 in der R_1 , R_2 , R_4 Wasserstoff und R_3 Chlor ist.
9. Carbonsäure der Formel II nach Anspruch 1 in der R_1 , R_3 , R_4 Wasserstoff und R_2 Hydroxyl ist.
- 10 10. Natriumsalz einer Carbonsäure nach Ansprüchen 1 bis 9.
11. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Salizylthioamid
- 15 mit einer α -Halogen-carbonylverbindung der Formel



- 20 in der Y Chlor oder Brom, R_5 Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder -COOR und R Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder mit Cystin oder einem Cystin-Salz oder -Ester umgesetzt.
12. Verfahren zur Herstellung einer Carbonsäure der Formel II
- 25 gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



30

mit Cystein oder einem seiner Salze umgesetzt.

13. Mittel enthaltend eine Carbonsäure gemäß Ansprüchen
- 35 1 - 10 oder deren Salze.

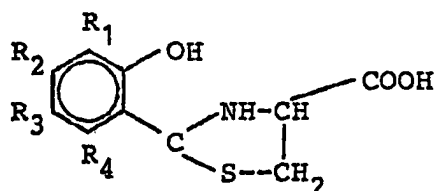
130031/0426

2001-00
-44-
3.

14. Verwendung einer Carbonsäure nach Ansprüchen 1 bis 10 zur Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels.

15. Verwendung einer Carbonsäure der Formel

5



10

in der R_1 , R_3 und R_4 Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom sind und R_1 oder R_3 außerdem Nitro sein kann und R_2 Wasserstoff, Methyl oder Hydroxyl ist oder deren Salz mit einer physiologisch verträglichen Base zur Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels.

15

16. Verwendung einer Carbonsäure nach Ansprüchen 1 bis 10 und 15 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen der Kollagenstoffwechsel pathologisch verändert ist.

250100
-4-

3002989

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 80/F 014

Dr.LI/sch

Hydroxyphenyl-thiazol-,thiazolin- und -thiazolidin-carbon-
säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung
zur Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels

Bei einer Reihe von Krankheiten (z.B. Skleroderma, Keloid-
bildung, Hypertrophen Narben, Diabetes, Leberzirrhose,
Arteriosklerose) wird Kollagen in abnormal großer Menge
synthetisiert und extrazellulär deponiert. Diese Kollagen-
5 Überproduktion ist oft unmittelbar für die schwerwiegenden
Folgen der Krankheit verantwortlich. Die Reduktion der
deponierten Kollagenmenge durch Medikamente hat einen posi-
tiven Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Es ist bekannt,
daß eine Behandlung der mit einer übermäßigen Kollagen-
10 synthese verbundenen Krankheiten mittels sehr unterschied-
licher Medikamente versucht wird.

Als Beispiel sei die Pharmakotherapie von Skleroderma
genannt. Nach G. Herbai, B. Blom, H. Boström, Acta Med.
15 Scand. 201, 203 - 206 (1977) werden oder wurden folgende
Substanzgruppen und Substanzen beim Menschen in der Therapie
eingesetzt:

- 20 D-thyroxin
Hydralazin
Adrenal corticosteroide (Prednisolon)
D-penicillamin (Cuprimine^(R))
Stilboestrol-Derivate (Antioestrogene), Cyclofenil
25 Niedermolekulares Dextran (Theomakrodex)
Immunosuppressiva (Azathioprin, Imurel^(R))
Chlorambucil (Leukeran^(R))
Benzyl-penicillin-diethylamino-ethylester
Gestagen-hormone Norethisteron (Primolut-Nor^(R)),
30 Hydroxyprogesteron-capronat (Proluton-depo^(R))
Kalium-p-aminobenzoat, Salicyclate, Dimethyl-sulfoxid EDTA
Phenoxybenzamin (Dibenzylin), Dipyridamol (Persantin),
Nicotinsäure procain

130031/0426

29.1.80
2-1-80
5

3002989

Eine befriedigende Therapie konnte mit diesen Mitteln jedoch nicht oder nur bedingt erzielt werden, da das Wirkprinzip häufig nur die Beeinflussung sekundärer, durch die übermäßige Kollagenablagerungen indirekt hervorgerufener Störungen in symptomatischer Weise erlaubte, oder, im Falle der hormonartigen Substanzen, eine zu tiefgreifende Veränderung des Stoffwechselgeschehens bewirkt wurde.

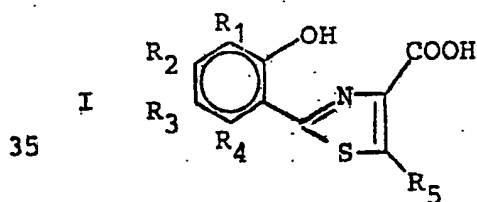
Andere Substanzen wiederum, wie Penicillamin, sind durch ihre Eingriffe in andere Stoffwechselwege so sehr durch Nebenwirkungen belastet, daß eine Langzeittherapie nicht vertretbar erscheint.

Eine sehr selektive Hemmung der Kollagenbiosynthese läßt sich durch Beeinflussung der kollagenspezifischen Hydroxylierungsreaktionen erreichen. In deren Verlauf wird proteingebundenes Prolin oder Lysin durch die Enzyme Prolin- bzw. Lysinhydroxylase hydroxyliert. Wird diese Reaktion durch Inhibitoren unterbunden, so entsteht ein nicht funktionsfähiges, unterhydroxyliertes Kollagenmolekül, das von der Zelle nur in geringer Menge in den extrazellulären Raum abgegeben werden kann. Das unterhydroxylierte Kollagen kann außerdem nicht in die Kollagenmatrix eingebaut werden und wird sehr leicht proteolytisch abgebaut. Als Folge dieser Effekte verringert sich insgesamt die Menge des extrazellulär abgelagerten Kollagens.

Inhibitoren der Prolin- und Lysinhydroxylase sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

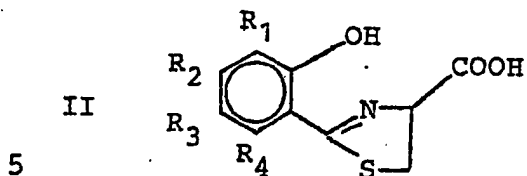
30

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der Formeln

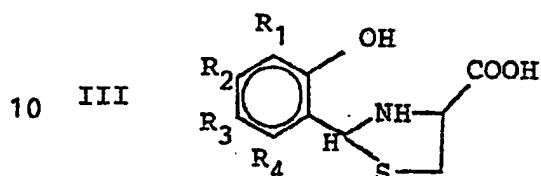


200130
-5-4-6-

3002989



oder



worin

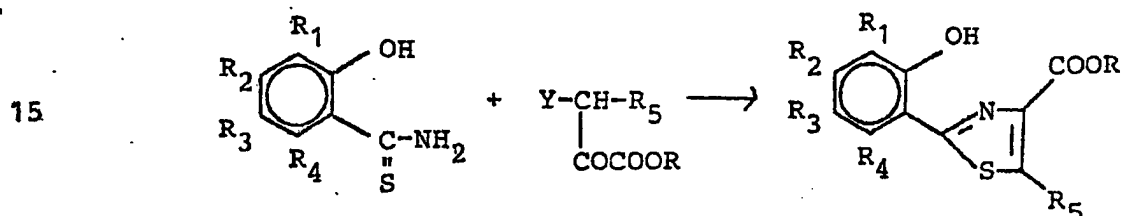
- 15 R_1 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom sind und R_1 oder R_3 auch Nitro, Amino oder Sulfonylamido sein können,
- R_2 Wasserstoff, Hydroxyl oder Methyl
- 20 R_4 Wasserstoff oder Methyl und R_5 Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder $-COOH$ ist, und deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen selektiv wirksame Hemmstoffe der Kollagenbiosynthese sind.
- 25 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III sind
- 2-(5-Methyl-2-hydroxy-phenyl-)thiazol-4-carbonsäure-natrium
- 2-(5-Chlor-2-hydroxy-phenyl-)thiazol-4-carbonsäure-natrium
- 2-(5-Methyl-2-hydroxy-phenyl-)5-phenyl-thiazol-4-carbonsäure-natrium
- 30 2-(2,4-Dihydroxy-phenyl-)5-phenyl-thiazol-4-carbonsäure-natrium
- 2-(5-Methyl-2-hydroxy-phenyl-)thiazol-4,5-dicarbonsäure-natrium
- 35 2-(2-Hydroxy-phenyl-)thiazolin-4-carbonsäure-natrium
- 2-(5-Chlor-2-hydroxy-phenyl-)thiazolin-4-carbonsäure-natrium
- 2-(2,4-Dihydroxy-phenyl-)thiazolin-4-carbonsäure-natrium
- 2-(2-Hydroxy-phenyl-)thiazolidin-4-carbonsäure

130031/0426

2-(3,5-Dichlor-2-hydroxy-phenyl-)thiazolidin-4-carbonsäure
 2-(5-Nitro-2-hydroxy-phenyl-)thiazolidin-4-carbonsäure

Zur Salzbildung kann außer Natrium auch Kalium, Calcium
 5 oder Ammoniak herangezogen werden.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel I können nach
 bekannten Methoden (Elderfield, Heterocyclic Compounds Bd V
 S. 624) aus Salicylsäurethioamiden durch Reaktion mit
 10 α -Halogencarbonylverbindungen nach folgender Gleichung her-
 gestellt werden:



In der Gleichung haben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 die vorstehend ange-
 gebene Bedeutung, Y steht für Chlor oder Brom, R bedeutet
 20 Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise solches mit 1 - 4
 C-Atomen, R_5 kann Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder -COOR
 sein. Im Falle R = Alkyl kann man die Ester, vorzugsweise
 alkalisch, zu I hydrolysieren.

25 Als α -Halogen Carbonylverbindungen können beispielsweise
 eingesetzt werden: Brombrenztraubensäure oder deren Ester,
 Phenylbrombrenztraubensäure oder deren Ester, Chlor- oder
 Brom-oxalessigester, 3-Brom-2-oxo-buttersäure oder deren
 Ester.

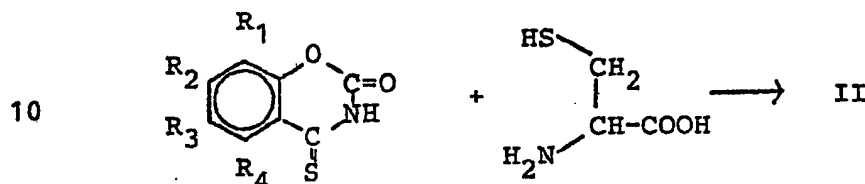
30

Bevorzugte Thioamide sind Salicylsäurethioamid, 5-Methyl-2-
 hydroxythiobenzamid oder 2,4 Dihydroxythiobenzamid.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel II sind ebenfalls
 35 nach literaturbekannten Methoden zugänglich (Elderfield,
 Heterocyclic Compounds Bd V S. 681). Thioamide und Imino-
 äther reagieren mit Cystein oder seinen Derivaten zu Thia-
 zolin-4-carbonsäure bzw. deren Derivaten. Dieses Verfahren

ist auch auf Salicylsäurethioamide anwendbar.

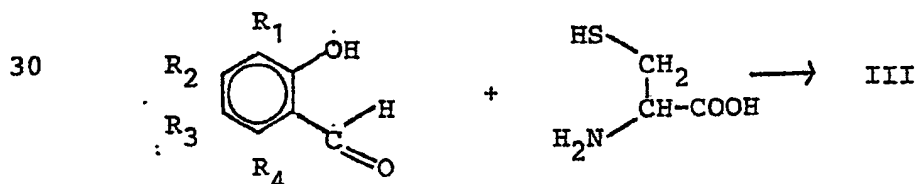
Einen besonders glatten Reaktionsverlauf erreicht man jedoch
erfindungsgemäß mit den O,N-Carbonylverbindungen der Salicyl-
säurethioamide, den 2-Oxo-4-thiono-dihydro-1,3-benzoxazinen,
entsprechend folgender Gleichung:



Die als Ausgangsmaterial dienenden Benzoxazinderivate kön-
nen nach literaturbekannten Methoden (Pharmazie 21 (3)
S. 161 (1966)) aus Salicylsäurethioamiden hergestellt wer-
den. Bevorzugte Thioamide sind die gleichen wie oben
angegeben.

Neben Cystein (D- oder L-Form oder Racemat) oder dessen Sal-
zen wie dem Chlorhydrat lassen sich als Reaktionspartner
auch Ester des Cysteins einsetzen.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel III sind aus Salicyl-
aldehyd oder seinen Derivaten durch Kondensation mit Cystein
leicht zugänglich. Literaturangaben über die Kondensation
von Carbonylverbindungen mit Cystein finden sich in Elder-
field, Heterocyclic Compounds Bd V S. 698.



Bevorzugte Aldehyde sind Salicylaldehyd, 3,5-Dichlorsalicyl-
aldehyd, 3,5-Dibromsalicylaldehyd oder 5-Nitrosalicylaldehyd.

29.01.00
9.

3002989

Die Hemmwirkung der erfindungsgemäßen Substanzen auf die Kollagen-Biosynthese kann in einem Enzymtest analog zu der Methode von B. Peterkofsky und R.DiBlasio (Anal. Biochem. 66, 279-286 (1975)) überprüft werden. In diesem Test wird
5 unterhydroxyliertes Kollagen in Gegenwart von molekularem Sauerstoff, Eisen-II-Ionen, α -Ketoglutar säure und Ascorbin- säure enzymatisch hydroxyliert.

Als Enzyme können die Prolylhydroxylase oder Lysylhydroxylase in einem zellfreien Testmedium benutzt werden. Außerdem
10 kann die Wirkung der Substanzen auf die Hydroxylierungsreaktion auch in der Zell- und Gewebekultur gemessen werden.

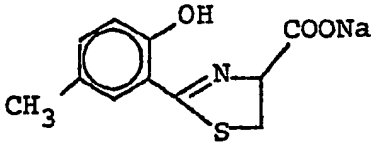
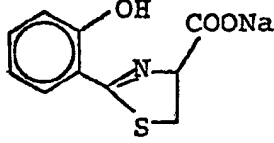
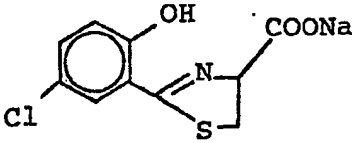
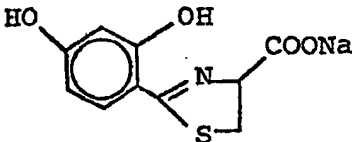
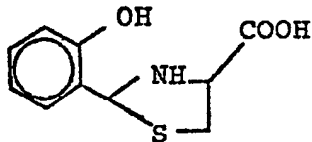
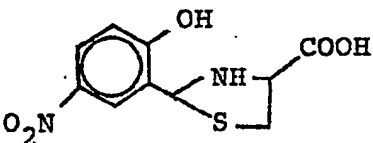
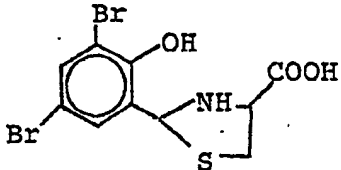
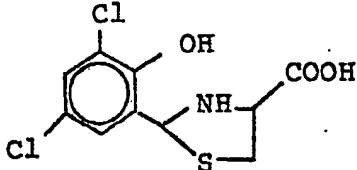
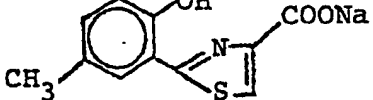
Die Hemmwirkung (DI_{50}) wird durch die Konzentration gekennzeichnet, bei der die Enzymreaktion zu 50 % gehemmt ist.

15 Die DI_{50} -Werte einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

200100

3002989

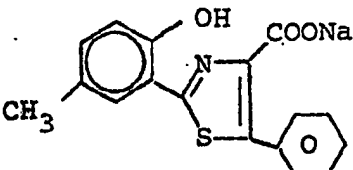
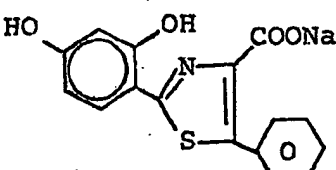
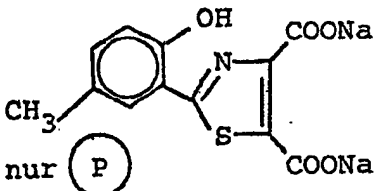
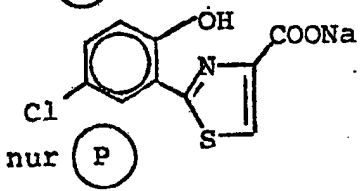
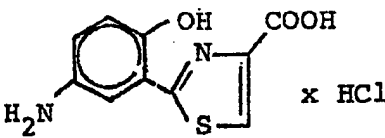
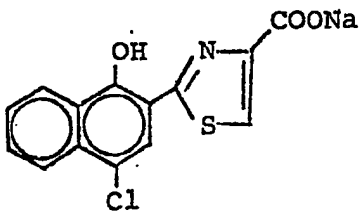
Tabelle 2

Substanz	DI ₅₀ Propyl- hydroxylase (μ M)	DI ₅₀ Lysylhydroxy- lase (μ M)	DI ₅₀ Zellkultur (μ M)
	28	28	34
	20	28	
	16	12	17
	26	16	
	28	28	
	50 - 100	50 - 100	
	50 - 100	10	
	50 - 100	50 - 100	
	42	67	

130031/0426

290180
-M.

3002989

	DI ₅₀ L	μM P
	34	26
	21	27
 <p>nur (P)</p>	144	67
 <p>nur (P)</p>	188	71
 <p>x HCl</p>	29	5,6
	31,6	28,2

20.01.10
- 9 -
12.

Die Erfindung wird an folgenden Beispielen erläutert.

Beispiel 1

Man gibt 7 g Phenylbrombrenztraubensäure, gelöst in 20 ml
5 Eisessig, zu einer 60°C warmen Lösung von 5 g 5-Methyl-2-
hydroxy-thiobenzamid in 30 ml Eisessig. Das Reaktionspro-
dukt fällt sofort aus. Man verdünnt mit 25 ml Wasser, kocht
auf und klärt heiß. Aus dem Filtrat kristallisieren 7,5 g
(84 %) 2-(5-Methyl-2-hydroxy-phenyl-)5-phenyl-thiazol-4-
10 carbonsäure vom Schmelzpunkt 193-194°C. Durch Lösen in der
berechneten Menge Sodalösung erhält man das Natriumsalz
dieser Verbindung.

Beispiel 2

15 Analog Beispiel 1 erhält man aus Phenylbrombrenztraubensäure
und 2,4 Dihydroxy-thiobenzamid die 2-(2,4-Dihydroxy-phenyl-)-
5-phenyl-thiazol-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 335-340°.
Durch Lösen in Na₂CO₃-Lösung und Zugabe von Natriumchlorid
gewinnt man das Natriumsalz.

20

Beispiel 3

Durch Kondensation molarer Mengen von 5-Methyl-2-hydroxy-
thiobenzamid und Chlor-oxalessigsäureäthylester erhält man
den 2-(5-Methyl-2-hydroxy-phenyl-)thiazol-4,5-dicarbonsäure-
25 äthylester vom Schmelzpunkt 80-81°. Kocht man diesen Ester
in alkoholischer Natronlauge so gelangt man direkt zum
Di-natriumsalz der 2-(5-Methyl-2-hydroxy-phenyl-)thiazol-
4,5-dicarbonsäure. (Schmelzpunkt der Säure: 264-266°)

30 Beispiel 4

20 g Brenztraubensäure bromiert man in 30 ml Wasser mit
35 g Brom bei 70-80°. In die erhaltene Lösung von Brom-
brenztraubensäure trägt man bei 20° 28 g 5-Chlor-2-hydroxy-
thiobenzamid ein. Die Temperatur steigt auf 45° und das
35 Reaktionsprodukt kristallisiert allmählich aus. Man kühlt,
verdünnt mit 100 ml Äthanol, saugt ab und erhält nach dem
Trocknen 21 g 2-(5-Chlor-2-hydroxy-phenyl)-thiazol-4-carbon-
säure vom Schmelzpunkt 292-294°. Durch Lösen in Sodalösung

in der Wärme erhält man beim Abkühlen das Natriumsalz.

Beispiel 5

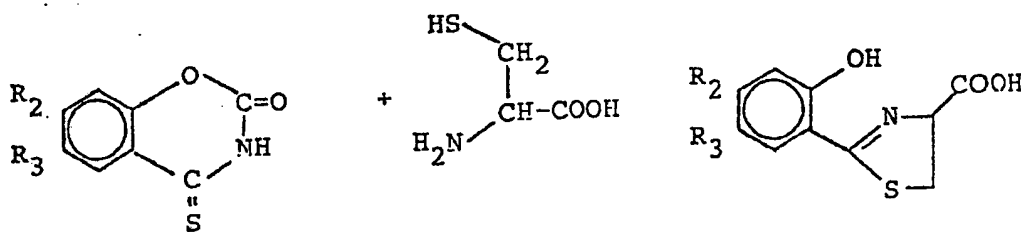
- Analog Beispiel 4 erhält man aus 5-Methyl-2-hydroxy-phenyl-thiobenzamid und Brombrenztraubensäure die 2-(5-Methyl-2-hydroxy-phenyl)-thiazol-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 273-274°.

Beispiel 6

- 40 g Cysteinhydrochlorid werden in 150 ml Sauerstoff-freiem Wasser gelöst, 40 g 6-Methyl-2-oxo-4-thion-dihydro-1,3-benzoxazin (hergestellt nach Einhorn u. Mettler (B 35, 350 (1902)) aus 5-Methyl-2-hydroxy-thiobenzoessäureamid) zugegeben und dann unter langsamem Durchleiten von Stickstoff 7,5 ml 33 %ige NaOH zugetropft. Man erwärmt auf 80 - 90° und tropft während 3 Std. weitere 12,5 ml konzentrierte NaOH zu. Nach weiteren 3 Std. fügt man 50 g Natriumchlorid zu und läßt unter Abkühlen auskristallisieren. Nach Umkristallisation aus wenig Wasser erhält man 35 g 2-(5-Methyl-2-hydroxy-phenyl)-thiazolin-4-carbonsäure-natrium. Die freie Carbonsäure schmilzt bei 255°.

Auf die gleiche Weise erhält man die folgenden Thiazolin-derivate:

25



30

Beispiel	R ₂	R ₃	Schmelzpunkt
7	H	H	260°
8	H	Cl	282°
9	CH ₃	CH ₃	261/2°
10	OH	H	275/80°

35

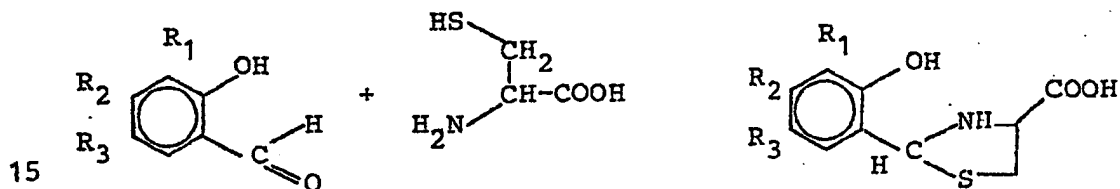
27-01-70
-14-

3002989

Beispiel 11

20 g L(+) Cystein-hydrochlorid werden in 150 ml Wasser gelöst, 12 g Kaliumacetat und danach 100 ml Äthanol zugegeben. Man vermischt mit einer Lösung von 17g Salicylaldehyd in 50 ml Äthanol. Die Temperatur steigt auf 35° und das Reaktionsprodukt kristallisiert nach kurzer Zeit aus. Man erhält 19 g 2-(2-Hydroxyphenyl)-thiazolidin-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 169° und einem α_D^{24} von -44,5°

10 In gleicher Weise erhält man die folgenden Thiazolidine:



Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	Schmelzpunkt	α_D
20 12	Cl	H	Cl	165/6°	-48,9°
13	Br	H	Br	167/8°	-98,3°
14	H	H	NO ₂	158/60°	-40,1°